

Thesis

MUNICH

1964

34

Vergleichende Untersuchungen über Treffer- und Fehlerquote des Latex-Tropfentestes unter Anwendung verschiedener Reagentien

von

FRANZISKA ACHATZ

München 1964

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Vergleichende Untersuchungen über Treffer- und Fehlerquote des
Latex-Tropfentestes unter Anwendung verschiedener Reagentien.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franziska Achatz

aus Weßling/Obb.

München 1964

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.7.1964

Inhaltsverzeichnis

P r o b l e m a t i k	Seite 4
E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n	16
Untersuchungsmaterial und Reagentien.	16
Methodik	17
Versuchsreihen und Ergebnisse	19
D i s k u s s i o n	22
Tabellen	28
Z u s a m m e n f a s s u n g	62
Literaturverzeichnis	63

P r o b l e m a t i k

Zum Zwecke der Beurteilung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind zahlreiche serologische Reaktionen entwickelt worden. Dabei haben die Reaktionen, die den sog. Rheumafaktor nachzuweisen versuchen, aus differenzialdiagnostischen und pathogenetischen Gründen große Beachtung gefunden. Man kann mit dem Rheumafaktor oder Rheumatoid-Arthritis-Faktor, der sich nach neueren Untersuchungen von S e i f e r t (1) jedoch in fünf immunologisch verschiedene Teilfaktoren zerlegen läßt, einen Serumfaktor nachweisen, der sich im Serum von Patienten mit primär chronischer Polyarthritits so häufig findet, daß sein Nachweis ein maßgebliches Kriterium für das Vorliegen einer primär chronischen Polyarthritits darstellt (2). Der Rheumafaktor wird als ein Gammaglobulin beschrieben, das sich jedoch, von dem auch bei Gesunden vorhandenen entsprechenden Gammaglobulin, dadurch unterscheidet, daß es ein mit serologischen Methoden faßbares Bindungsvermögen für andere Gammaglobulin-Moleküle besitzt. Der Rheumafaktor gehört zur Gruppe der makromolekularen Gamma-Globuline. Bei der Untersuchung im Elektrophoresediagramm findet sich die Agglutinationsaktivität im Bereich des Gammaglobulins. Bei der Fraktionierung des Serums mittels der Cohn'schen Äthanol-Methode ist der Faktor in der Fraktion III konzentriert (Lit. bei M i e h l k e (3)). Bei der ultrazentrifugalen Untersuchung der Gamma-Globulin-Fractionen wurde der Rheumafaktor durch eine Sedimentationskonstante von 18,7 S charakterisiert. Eine dissoziierbare 22 S-Komponente scheint eine zusätzliche Rolle zu spielen (Lit. bei M i e h l k e (3)). Die Agglutinationsphänomene des Rheumafaktors sind am besten mit einer möglicherweise auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhenden Bindung des Rheumafaktors an die den Erythrocyten anhaftenden Gamma-Globuline bzw. die zur Gamma-Globulin-Fraktion gehörenden Antikörper zu erklären, wobei die Erythrocyten als Indikator dienen. Dies geht auch daraus hervor, daß der Zusatz von Gamma-Globulin zu rheumafaktorhaltigen Seren eine Präzipitation herbeiführt, die in einem quantitativen Verhältnis zu der Menge des vorhandenen Rheumafaktors steht

(E p s t e i n und Mitarb. (4) und K l e i n e und Mitarb. (5)). Auf der Bindungsfähigkeit des Rheumafaktors für andere Gamma-Globulin-Moleküle beruhen die verschiedenen Agglutinationsreaktionen zu seinem Nachweis. Nach einem Vorschlag von E p s t e i n und R a g a n (6) wird dabei das Gamma-Globulin, mit dem der Rheumafaktor in den einzelnen Nachweismethoden reagiert, als Reaktant, der Rheumafaktor selbst als Reaktor bezeichnet.

Die Haemagglutinationsmethoden, deren Weiterentwicklung schließlich außer zu anderen Methoden auch zu der Entwicklung des Latex-Tropfentestes führte, gehen zurück auf eine 1912 von D e a n (7) gemachte Beobachtung, der in der Gamma-Globulin-Fraktion von normalem Meerschweinchenserum eine thermostabile Substanz fand, welche Schaferythrocyten, die mit einer geringen Menge Kaninchen-Anti-Schafserum sensibilisiert wurden, agglutinierte. 1922 beschrieb M e y e r (8) das gleiche Phänomen mit Humanserum von Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Bronchitis. 1940 fand W a a l e r (9), daß es möglich war, eine erhebliche Steigerung des Agglutinationstiters von Kaninchen-Ambozeptor für Schaferythrocyten dadurch zu erreichen, daß man geringe Mengen von Rheumatiker Serum hinzufügte. Diese Agglutination trat in den Seren von Nichtrheumatikern weniger deutlich und weniger häufig auf. 1948 nahmen R o s e , R a g a n , P e a r c e und L i p m a n (10) die Methode erneut auf nach Beobachtungen bei Routineuntersuchungen mit der Wassermann-Reaktion, bei der eine Agglutination sensibilisierter Hammelblutkörperchen durch das Serum von Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis auftrat. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde der ursprüngliche Waaler-Rose-Test entwickelt. Darin wurden durch Immunisierung von Kaninchen sensibilisierte Hammelblutkörperchen gewonnen. Das durch diese Immunisierung an die Hammelerythrocyten angelagerte Gamma-Globulin galt als spezifischer Ambozeptor, als Reaktant, an das sich der Rheumafaktor als Reaktor bindet, wenn man Patientenserum von primär chronischen Polyarthritikern damit in Kontakt bringt (C h r i s t (11)). Die Menge des im Patientenserum vorhandenen Rheumafaktors wird durch den Titer, d.h. die Serumverdünnung angegeben, bei der noch eine

Agglutination der Hammelblutkörperchen stattfindet. Um heterophile Antikörper, also Agglutinationselemente, die zu einer falschen Beurteilung der Reaktion führen könnten auszuschließen, wurde gleichzeitig eine Verdünnungsreihe mit unsensibilisierten Hammelblutkörperchen angesetzt. Wenn die Differenz des Titers der Reihe mit den unsensibilisierten zu dem Titer der Reihe mit den sensibilisierten Hammelblutkörperchen 16 oder mehr betrug galt der Nachweis des Rheumafaktors als positiv (Technik bei K ö h l e r (12)). Mit diesem ursprünglichen Waaler-Rose-Test wurden bei 30 bis 65% aller Patienten mit primär chronischer Arthritis positive Befunde erhoben (Lit. bei K ö h l e r (12)).

Da der Waaler-Rose-Test sehr umständlich und zeitraubend ist, suchte man nach Möglichkeiten zu seiner Vereinfachung bei gleichzeitiger Erhöhung der positiven Ausbeute. In einer Modifikation des Waaler-Rose-Testes wurden durch H e l l e r und Mitarb. (13), B a l l (14), S v a r t z (15) durch Absorption des Patientenserums mit normalen Hammelblutkörperchen die heterophilen Antikörper vor Ansetzen des Versuchs entfernt. Somit entfiel die Verdünnungsreihe mit unsensibilisierten Hammelblutkörperchen. Diese Methode gilt als das klassische, in der Praxis am meisten benutzte Haemagglutinationssystem zum Nachweis des Rheumafaktors. Als positiv werden im allgemeinen Titer von 1:64 und mehr angesehen (Lit. bei K ö h l e r (12)). Positive Befunde wurden mit dem modifizierten Waaler-Rose-Test bei primär chronischer Polyarthritits mit 44 bis 94% in einem recht unterschiedlichen Prozentsatz angegeben (Lit. bei K ö h l e r (12)).

Eine andere Modifikation des Waaler-Rose-Tests bei der durch Zugabe von Hammelserum eine größere Ausbeute an positiven Titern zu erreichen versucht wurde, hat sich wegen seiner Umständlichkeit und der Gefahr von zu vielen unspezifischen positiven Titern nicht durchsetzen können. Dieser Sheep-Erythrocyte-Agglutinations-Test wurde von H e l l e r und Mitarb. (16) eingeführt.

Die Euglobulin-Fraktion, an Stelle des Vollserums als Ausgangsmaterial, in der der Rheumafaktor noch besser erfaßt wurde, die

bald von verschiedenen Autoren nämlich S v a r t z und S c h l o s s m a n n (17), Z i f f und Mitarb. (18), C r a i g und Mitarb. (19) benutzt wurde, war für die Spezifität und Empfindlichkeit der Serumreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors ein guter Fortschritt. Man verwendete die Euglobulinfraktion an Stelle des absorbierten aber sonst un- behandelten Patientenserums. Mit der Euglobulinfraktion wird der Rheumafaktor wahrscheinlich deshalb besser erfaßt, weil dadurch Stoffe ausgeschaltet werden, die die Agglutination des Rheumafaktors im Vollserum hemmen, wie dies nach M ü l l e r und S c h u p p (20) das Albumin des Vollserums bewirken soll. Andererseits werden durch die Benutzung der Euglobulinfraktion auch mit dem Rheumafaktor nicht identische agglutinationsfördernde Elemente ausgeschlossen (H a l l (21)). Die Euglobulinfraktion wird durch verschiedene Methoden gewonnen:

1. Durch Verdünnung des Serums mit Salzsäure, eine Methode nach C r a i g und Mitarb. (19).
2. Durch Dialyse gegen Citratpuffer, ein von Z i f f und Mitarb. (18) eingeführtes Verfahren.
3. Durch Ausfällung mit Ammoniumsulfat nach Z i c h a (58).
4. Durch Verdünnung mit Borsäure nach B a d i n und L e v e s q u e (22).

Das Gamma-Globulin, an das sich der in der Euglobulinfraktion enthaltene Rheumafaktor bindet, ist auch in diesen Nachweismethoden, der spezifische Ambozeptor gegen Hammelblutkörperchen vom Kaninchen. Die Untersuchung der Euglobulinfraktion ist noch relativ zeitraubend. Sie ergibt in der Praxis an- stelle der Untersuchung des Vollserums vor allem dann einen Vorteil, wenn bei primär chronischer Polyarthritits im Vollserum niedrige Agglutinationstiter, die für den Nachweis des Rheumafaktors nicht sicher verwertbar sind, beobachtet werden. Die Untersuchung der Euglobulinfraktion kann in solchen Fällen höhere Titer ergeben und damit den sichereren Nachweis des Rheumafaktors erbringen (C h r i s t (11), M ü l l e r und

S c h u p p (20)). Die Euglobulinfraktion wird auch in anderen, dem Nachweis des Rheumafaktors dienenden Methoden benutzt, wie in dem Latex-Fixations-Test und dessen Modifikationen und dem Inhibitionstest. Die positive Trefferquote der Euglobulinfraktion des Patientenserums beträgt bei der Hammelblutkörperchenagglutination nach Z i f f 86 - 95% bei Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis (Lit. bei Z i f f (18)).

Anstelle der Hammelblutkörperchen im Waaler-Rose-Test benutzte man mit gutem Erfolg auch Blutkörperchen von anderen Tierarten (Lit. bei K ö h l e r (12)). Doch haben sich diese Agglutinationssysteme nicht eingeführt, da die spezifischen Antisera vom Kaninchen, die zur Desensibilisierung der verwendeten Erythrocyten benötigt werden, für die routinemäßige Anwendung der Tests aus technischen Gründen sehr schwer zu beschaffen sind (C h r i s t (11)). Hinzu kommt noch, daß die Fähigkeit der Antisera von Kaninchen, Erythrocyten gleich welcher Art zu sensibilisieren, von Tier zu Tier verschieden sein kann (C o g g e s h a l l (23)).

Ein wesentlicher Fortschritt für das Verständnis des Rheumafaktors ergab sich aus der Erkenntnis, daß der Rheumafaktor nicht nur tierisches Gamma-Globulin wie den Ambozeptor vom Kaninchen, sondern auch menschliches Gamma-Globulin binden kann. Dies ergab sich aus der Beobachtung, daß auch menschliche O-Rh-positive Blutkörperchen, die mit inkompletten also nicht agglutinierenden Anti-Rh-Antikörpern sensibilisiert waren, ebenfalls durch den Rheumafaktor agglutiniert wurden (W a l l e r und Mitarb. (24), G r u b b und L a u r e l l (25)). Diese Beobachtung führte zu der Ausarbeitung des FII-Tests durch J a c o b s o n und Mitarb. (26). In diesem Test wird der Rheumafaktor durch seine Bindungsfähigkeit für menschliches Gamma-Globulin nachgewiesen. Da man in diesem FII-Test aus Gründen, die eine Hemmung der haemagglutinierenden Wirkung des Rheumafaktors ausschließen sollten (S c h m i d t (27)), das menschliche Gamma-Globulin der Cohn'schen Fraktion II verwendete, und diese sich an die Hammelblutkörperchen in ihrem natürlichen Zustand nur schlecht anlagerte, verwendete man mit Tannin vorbehandelte Hammelblutkörperchen (C h r i s t (11),

S c h m i d t (27)). Danach stellte man mit den so behandelten Hammelblutkörperchen wie im Waaler-Rose-Test jedoch ohne Differentialagglutination in einer Patienten-Serum-Verdünnungsreihe das Vorhandensein oder Fehlen des Rheumafaktors fest. Der Nachweis des Rheumafaktors bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritits wurde mit dem FII-Test bei 69% der Patienten erbracht (J a c o b s o n und Mitarb. (26)). Für das Verständnis der Wirkungsweise des Rheumafaktors zeigte der FII-Test zum ersten Mal klar, daß sich die serologische Reaktion beim Nachweis des Rheumafaktors nur zwischen dem Rheumafaktor und anderen Gamma-Globulin-Molekülen abspielt, und daß die Anlagerung von Gamma-Globulin an die Hammelblutkörperchen nur zur Sichtbarmachung dieser Reaktion dient.

Der nächst folgende Schritt in der Entwicklung der Serumreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors stellte der Ersatz der Tannin-behandelten Hammelblutkörperchen durch Latex-Partikel dar und führte zur Ausarbeitung des Latex-Testes. Der Latex-Test stellt eine sog. Flockungsreaktion dar, in der zum Nachweis des Rheumafaktors Latex-Partikel d.h. Polystyren-Kunststoff-Partikel, die aus Polymeren einer ungesättigten Kohlenwasserstoffverbindung bestehen, anstelle von Erythrocyten verwendet werden (V a u g h a n (28)). Diese Latex-Partikel sind biologisch neutral und haben eine einheitliche Größe (K l e i n e und Mitarb. 29)). Diese Partikelchen besitzen offenbar ein besonderes, unspezifisches Bindungsvermögen für Serumweißkörper. Zum Nachweis des Rheumafaktors werden die Partikelchen zunächst mit handelsüblichem, menschlichem Gamma-Globulin oder mit der Fraktion II aus menschlichem Sammelplasma vermischt. Dabei bindet sich wahrscheinlich Gamma-Globulin an ihre Oberfläche und die Agglutination der so "sensibilisierten" Latex-Partikel wird in einer Patienten-Serum-Verdünnungsreihe zum Nachweis des Rheumafaktors benutzt (C h r i s t (11), K l e i n e und Mitarb. (29), M i e h l k e und S c h i m a n s k i (30), D e i c h e r und B e h r e n d (31)). In dem von S i n g e r und P l o t z (32) zuerst eingeführten Latex-Fixationstest wurde technisch so verfahren, daß man von einer 11%igen Lösung des Polystyrene-Latex ausging.

Die benutzte 0,5%ige Gamma-Globulin-Lösung wurde durch Verdünnung einer kommerziell hergestellten 16%igen Gamma-Globulin-Lösung der Cohn-Fraktion II gewonnen, und beides mit einem Kochsalz-Borat oder Glykokoll-Puffer bei pH 8,2 suspendiert. Diese Suspension wurde einer Verdünnungsreihe des Patientenserums zugesetzt. Bei Vorhandensein des Rheumafaktors im untersuchten Patientenserum kommt es nach einer gewissen Reaktionszeit zu einer Agglutination der Latex-Partikel, die durch kurzfristiges Zentrifugieren der Röhrchen deutlich in Erscheinung tritt und je nach Menge des vorhandenen Rheumafaktors bis zu einer mehr oder weniger starken Serumverdünnung nachweisbar ist. Die Ablesung der Resultate erfolgt gleich nach der Zentrifugation. Ein Stehenlassen der Röhrchen bis zu 24 Stunden nach Zentrifugieren läßt die Reaktion gelegentlich deutlicher erscheinen, doch finden sich dann häufiger auch falsch positive Ergebnisse. Die Reaktion gilt als positiv, wenn in einer Serumverdünnung von 1:160 eine Agglutination der Partikel vorhanden ist (M ü l l e r und S c h u p p (20)).

Durch vorangehende Inaktivierung des Serums bei 56°C während 30 Minuten versuchte man das Ausbleiben der Agglutination in den ersten Röhrchen der Verdünnungsreihe, das sogenannte Prozononphänomen, zu umgehen (C h r i s t (11)). Diese Erscheinung wird wahrscheinlich hervorgerufen durch einen Hemmfaktor im Alpha-Globulin (R a n t z und Mitarb. (33)) oder durch die erste oder zweite Komponente des Komplements (B r i n e und Mitarb. (34)). Der entscheidende Vorteil des Latex-Fixationstestes besteht in seiner gegenüber den vorangehenden Agglutinationsmethoden vereinfachten Technik und darin, daß durch die Anwendung der biologisch neutralen Latex-Kunststoff-Partikel unspezifische Agglutinationselemente noch stärker als bisher ausgeschlossen werden. Eine später von S i n g e r und P l o t z (35) mitgeteilte Modifikation des Latex-Fixationstestes, welche an Stelle der Fraktion II das eigene Gamma-Globulin aus dem Serum des Patienten benutzt, ergab zwar eine Erhöhung der positiven Befunde, bringt aber für die klinische Praxis mit der Gewinnung des eigenen Gamma-Globulins

durch Ausfällung mit Ammoniumsulfat wiederum eine Erschwerung der Technik.

Da der Latex-Fixations-Test für die Routineuntersuchung im serologisch nicht spezialisierten Labor noch zu kompliziert war, suchte man ihn durch technisch vereinfachte Modifikationen zu ersetzen. So haben S i n g e r und P l o t z (36) eine Objektträgermethode des Latex-Fixations-Testes angegeben, bei der dem Serum oder Fingerbeerenblut eine Eosinlösung mit Latex-Partikeln zugesetzt wird und die auftretende Agglutination bei positiven Fällen rasch mit bloßem Auge abgelesen werden kann. K h e i n s und Mitarb. (37) haben ebenfalls einen Latex-Tropfen-Test entwickelt. Hierbei wird eine mit Polioimmunoglobulin versetzte Latex-Suspension dem verdünnten Patientenserum zugesetzt. T a n n e r und Z i f f (38) beschreiben eine Modifikation des Latex-Testes in einem Kapillarrohrchen. Auch B o z i c e v i c h und Mitarb. (39) haben einen Tropfentest angegeben, bei dem eine mit Gamma-Globulin beladene Bentonit-Suspension dem Patientenserum zugesetzt wird. Bei allen diesen Methoden kommt es bei Anwesenheit des Rheumafaktors je nach dessen Quantität zu einer mehr oder weniger starken Agglutination der zugesetzten Partikel.

Die positive Trefferquote des Rheumafaktors erhöhte sich bei der Durchführung des Latex-Fixations-Testes an Seren von Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis gegenüber dem Waaler-Rose-Test auf bezeichnende Weise. Bei vergleichenden Untersuchungen erzielten S i n g e r und P l o t z (32) bei 150 Rheumatikern mit dem Latex-Fixations-Test in 71% der Fälle positive Ergebnisse, mit der Haemagglutinationsreaktion nach W a a l e r und R o s e dagegen nur in 40,7% bei 21,3% zweifelhaften Reaktionen. Die Haemagglutinationsreaktion in der Modifikation nach H e l l e r und Mitarb. (40) ergab bei ihren Fällen in 64% ein positives und in 10% ein zweifelhaftes Resultat. T h o m a s und Mitarb. (41) beobachteten unter 105 rheumatoiden Arthritiden in 76 Fällen einen positiven Latex-Fixations-Test und nur in 58 Fällen eine positive Haemagglutinationsreaktion wobei sie die Originalmethode von

W a a l e r und R o s e benutzt hatten. E g g h a r d und Mitarb. (42) fanden bei 25 chronischen Polyarthritiden in 21 Fällen einen positiven Latex-Fixationstest und in 17 eine positive Haemagglutinationsreaktion. Mit dem Periston-Latex-Test, einer Modifikation des Latex-Fixations-Testes, konnten die gleichen Autoren in 95% der Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis positive Ergebnisse erzielen. Die vergleichenden Untersuchungen von M ü l l e r und S c h u p p (20) ergaben mit 84,3% positiven Ergebnissen im Latex-Fixations-Test und 83,7% positiven Resultaten im Waaler-Rose-Test keine großen Differenzen im Ausfall der beiden Reaktionen. In vergleichenden Untersuchungen erzielten M i e h l k e und P u t t n i n s (43) im Latex-Fixations-Test 77% und in der Haemagglutinationsreaktion 65% positive Ergebnisse, während S c h o e n (44) mit dem Latex-Fixations-Test bei 84% und mit dem Waaler-Rose-Test bei 42,4% Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis den Rheumafaktor nachweisen konnte. R o t h e r m i c h und Mitarb. (45), die keine vergleichenden Untersuchungen durchführten, fanden mit der von R h e i n s und Mitarb. (37) entwickelten Tropfmethode des Latex-Fixations-Testes, die eine weitgehende Übereinstimmung mit der Originalmethode gibt, in 84,2% von primär chronischen Polyarthritiden positive Resultate.

Vor einiger Zeit wurde eine weitere qualitative Schnellmethode zum Nachweis des Rheumafaktors ausgearbeitet. Bei dieser als Latex-Tropfen-Test (Latex-Schnelltest) bzw. als Rheumatoid-Arthritis-Test (RA-Test) bezeichneten Reaktion, die sehr einfach und rasch durchzuführen ist und daher alle Vorteile eines idealen Routinetestes besitzt, wird das für die Untersuchung notwendige Reagenz, die mit menschlichem Gamma-Globulin beladene Latex-Suspension und die für die Verdünnung der Seren notwendige Pufferlösung kommerziell hergestellt. Damit hat der Untersucher nur noch die Aufgabe, das Serum anzusetzen und dem Reagenz zuzufügen. Das Ergebnis kann nach 1 bis 2 Minuten abgelesen werden. Voraussetzung dafür aber, daß der Latex-Tropfen-Test hinsichtlich seiner Spezifität und seiner Empfindlichkeit den zu stellenden Anforderungen im wesentlichen genügt,

ist die exakte Durchführung der Testmethode und die Beurteilung der Ergebnisse in Zusammenhang mit dem klinischen Befund (S c h i e r z (46)). Latex-Suspension beigegebenes Kontrollserum und Puffer-Lösung müssen im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt werden. Die Latex-Suspension ist mindestens 3 Monate haltbar. Unsachgemäße Lagerung bzw. bakterielle Verunreinigung können das Latex-Reagenz unbrauchbar werden lassen. Auch müssen Kontrollserum und Pufferlösung bei Auftreten einer Trübung oder Bildung von Bodensatz verworfen werden (S c h i e r z (46)). Nach längerer Aufbewahrung muß das Latex-Reagenz mit den Kontrollseren nachgeprüft werden. Es müssen immer die vorgeschriebenen Pufferlösungen verwendet und sie dürfen nicht durch ähnliche ersetzt werden, da die Stabilität des Latex-Kolloids wesentlich durch die Salz- und Wasserstoffionen-Konzentration beeinflusst wird. Ferner muß man darauf achten, daß möglichst gleiche Mengen (Tropfen von gleicher Größe) von Serumverdünnung und Latex-Reagenz zur Reaktion verwendet werden. Die Tropfen sollen auf sorgfältig mit unvergälltem Alkohol entfettetem Objektträger auf eine Fläche von 2×3 cm ausgebreitet werden. Die angegebene Reaktionszeit von 2 - 3 Minuten darf nicht überschritten werden, da längeres Abwarten bei fraglichem Reaktionsausfall vermehrt zu unspezifisch positiven Ergebnissen führt. S c h i e r z (46) weist auch darauf hin, daß hämolytische oder durch bakterielle Einwirkung zersetzte Seren für die Untersuchung nicht geeignet sind.

Für die Beurteilung des positiven Ausfalls des Latex-Tropfen-Testes ist es nach S c h i e r z (46) wesentlich, daß ein deutlicher Rückgang des Latex-Kolloids auftritt und einzelne größere Agglutinate gebildet werden. Ob man sehr schwach positive Reaktionsergebnisse zur Diagnostik heranziehen möchte, ist nur unter sehr strenger Beurteilung und wiederholter Untersuchung und Hinzuziehung des klinischen Befundes möglich. Da die außerordentlich kurze Reaktionszeit des Latex-Tropfen-Testes eine relativ geringe Stabilität des Latex-Kolloids zur Voraussetzung hat, kommt es gelegentlich zu Spontanagglutinationen, die erhöht zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die positive Trefferquote des Latex-Tropfentestes liegt etwa in der gleichen Größe wie die des Latex-Fixationstestes. Vergleichsuntersuchungen zwischen Latex-Fixationstest und Latex-Tropfentest ergaben bei F e l l m a n n und E n d e r l i n (47) beim Latex-Fixationstest 66,4% und beim Latex-Tropfentest 67,3% positive Ergebnisse, S c h o e n (44) erzielte mit dem Latex-Fixationstest in 84% und mit dem Latex-Tropfentest in 68,5% positive Ergebnisse, S t e f f e n und Mitarb. (48) berichteten beim Latex-Fixationstest von 70% und beim Latex-Tropfentest von 78% positiver Erfolge.

Die positive Trefferquote des Latex-Tropfentestes schwankt zwischen 60 bis 94%. Im einzelnen aufgeführt erzielten positive Trefferquoten im Latex-Tropfentest: C h r i s t o f f e l und H a n n a k (49) in 60%, H e u b e r g e r (50) in 84,6%, H a r t e r (51) in 67,3%, L a n e und D e c k e r (52) in 94%, S c h o e n (44) in 68,5%, H o u l i und S c h a f f e l (53) in 64%, S t e f f e n und Mitarb. (48) in 78% und M a t h i e s (54) in 74,6%. Die Differenzen in den Resultaten der verschiedenen Autoren bei der chronischen Polyarthritiden beruhen nach M ü l l e r und S c h u p p (20) nicht oder sicher nicht allein auf methodischen Gründen, und auch Differenzen in der Dauer, dem Schweregrad und der Aktivität der Erkrankung bei den jeweils untersuchten Fällen können die verschiedenen hohen Prozentsätze der positiven Ergebnisse nicht genügend erklären. Es ist nach M ü l l e r und S c h u p p (20) eher anzunehmen, daß die Einteilung der chronischen Polyarthritiden hierbei eine wesentliche Rolle spielt, denn die Abtrennung der primär chronischen Polyarthritiden von anderen chronischen Polyarthritiden, die wahrscheinlich eine gesonderte Krankheitsgruppe bilden, stellt oft ein äußerst schwieriges Problem dar.

M ü l l e r und S c h u p p (20) haben in einer großen Vergleichsuntersuchung an 1128 Seren von Patienten mit rheumatischen und nichtrheumatischen Erkrankungen das Verhältnis der Titerstufen der Haemagglutinationsreaktion nach W a a l e r und R o s e den Ergebnissen des Latex-Tropfentestes gegenüber gestellt. Aus dieser Untersuchung geht hervor, daß der Latex-Tropfentest bei Seren mit hohen Titerwerten in der Haemaggluti-

nationsreaktion immer positiv und bei niedrigeren Titerstufen im positiven Bereich meist positiv ausfällt. Jedoch zeigten Seren mit negativer Haemagglutinationsreaktion gelegentlich einen stark positiven, und häufiger einen schwach positiven Ausfall des Latex-Tropfentestes. Ganz ähnliche Verhältnisse wie sie beim Vergleich des Latex-Tropfentestes mit der Haemagglutinationsreaktion angetroffen wurde, fanden M ü l l e r und S c h u p p (20) bei der Gegenüberstellung der Titerwerte des Latex-Fixationstestes mit dem Latex-Tropfentest.

Auch bei nichtrheumatischen Erkrankungen können positive Ausfälle in den Nachweisreaktionen des Rheumafaktors vorkommen und zwar meist bei Erkrankungen, die mit einer Hyper-Gamma-Globulinämie einhergehen. Zu diesen Erkrankungen, die einen falsch positiven Ausfall auch des Latex-Tropfentestes bewirken, gehören Erkrankungen der Leber, Herzvitien, Lues, Kala-Azar, Lupus erythematodes disseminatus, Rheumatoide, Sarkoidose und Arthrosen, sowie Viruserkrankungen (D r e s n e r und T r o m b l y (57)). Der Latex-Tropfentest fällt bei diesen Erkrankungen nach den meisten Untersuchern in 10 bis 15% der Fälle positiv aus (C h r i s t (11), S c h i e r z (46)).

Die Angaben über falsch positive Ergebnisse bei gesunden Personen schwanken bei den verschiedenen Autoren je nach Bewertung zwischen 1,8% bzw. 10,0% (M ü l l e r und S c h u p p (55), 2% (M a t h i e s (54)). Die Ursache der falsch positiven Ergebnisse bei Gesunden liegt nach Untersuchungen von G o f t o n und Mitarb. (56) unter anderem darin, daß Latex-Partikel in einzelnen Seren auch zur Spontanagglutination neigen. Die stark abweichenden Zahlenangaben hängen wohl z.T. mit der subjektiv unterschiedlichen Beurteilung positiver Ergebnisse und mit einer differierenden Sensibilität der verschiedenen Latex-Reagentien zusammen, deren Ursache unter anderem in einem möglichen Variieren der Teilchengröße, der Konzentrationsverhältnisse der Latex-Reagentien und der verwendeten Pufferlösungen zu suchen sind.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

In dieser vorliegenden Arbeit sollte in vergleichenden Untersuchungen an 40 Seren von Patienten mit primär chronischer Polyarthritits festgestellt werden, ob die gebräuchlichen zur Verfügung stehenden Latex-Tropfentest-Reagentien gleich gut zum Nachweis des Rheumafaktors im Latex-Tropfentest geeignet sind. Dabei wurde ein Vergleich zwischen den Reagentien drei verschiedener Firmen angestellt. Es wurde verglichen, wie viele der 40 Seren, die mit Hyland-Reagens im Latex-Tropfentest positiv waren, mit Behring- und Molter-Reagens ebenfalls positiv sind. Anschließend wurde untersucht, ob bei Vergleich der Titerstufen die Reagentien gleichwertig waren. Außerdem wurde verglichen, ob der Agglutinationsgrad der Reaktionen vom Reagens abhängig war.

Dieselben Vergleichsuntersuchungen wurden mit der Euglobulinfraktion angestellt unter Verwendung der Fraktionierungsmethoden nach Z i c h a (58) und V a u g h n (59).

An 10 Vollseren, die unter Verwendung von Hyland-Reagentien positiv waren, wurde der Latex-Tropfentest mit je drei verschiedenen Chargen der drei Firmenreagentien durchgeführt, um die Gleichwertigkeit der Chargen zu prüfen. Dabei wurden ebenfalls Titerstufen und Agglutinationsgrad verglichen.

Zur Festlegung der falsch positiven Ergebnisse wurden zusätzlich 50 Seren von Gesunden mit den Reagentien der drei Herstellungsfirmen untersucht und der Ausfall positiver Reaktionen miteinander in Vergleich gesetzt.

Untersuchungsmaterial und Reagentien

Zur Festlegung der falsch positiven Ergebnisse wurden Seren von klinisch gesunden Personen von der Blutbank der Stadt München verwandt.

Bei den in den übrigen Untersuchungsreihen verwandten Seren wurde eine bestimmte Auswahl des Krankengutes getroffen. Dabei wurden Seren von Patienten untersucht, die schon längere Zeit in der Rheumatikerambulanz der Med. Univ.-Poliklinik München

in ambulanter Behandlung stehen, und deren Erkrankung als primär chronische Polyarthrititis nach den Kriterien der American Rheumatism Association durch klinische, röntgenologische, hämatologische und serologische Untersuchungen wiederholt gesichert wurde. Es wurden nur die Seren der Untersuchung zu Grunde gelegt, die mit Hyland-Reagens positiv waren.

Vergleichsweise wurde von jedem Patientenserum zusätzlich auch die Euglobulinfraktion untersucht. Ich bediente mich dabei zweier Fraktionierungsmethoden, der nach Z i c h a (58) durch Ausfällung mit Ammoniumsulfat und der nach V a u g h n (59) durch Ausfällung mit Salzsäure. Bei allen Versuchen wurde inaktiviertes Serum benutzt. Die Reagentien, die bei dieser Arbeit zur Bestimmung des Latex-Tropfentestes verwendet wurden, waren von:

1. Serum-Institut Dr. H. Molter, Heidelberg
2. Behringwerke A.G. Marburg/Lahn
3. Hyland-Laboratories Los Angeles, California USA

Hierzu wurden die von den Firmen jeweils mitgelieferten Pufferlösungen benutzt. Der pH-Wert sämtlicher zur Verwendung gekommener Pufferlösungen betrug 8,2. Während Molter Borat-Kochsals-Puffer verwandte, lieferte Behring einen Glykokoll-Kochsals-Puffer und Hyland einen Glycine-Saline-Puffer zu seinem Latex-Reagens. Die Reagentien wurden nach dem auf der jeweiligen Flasche angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwendet.

Methodik:

Latex-Tropfentest:

Bei der in dieser Arbeit angewandten Methode des Latex-Tropfentestes handelt es sich um die Modifikation nach F e l d m a n n (60). Dabei werden die mit Patientenblut gefüllten Reagensröhrchen zum Zwecke der Serumgewinnung zunächst zentrifugiert und danach das vorsichtig abgossene Serum 30 Minuten lang in einem Wasserbad von 56°C inaktiviert. Anschließend wird ein Tropfen des inaktivierten Serums mit 1 ccm Pufferlösung gemischt. Nun kommt 1 Tropfen des Gemisches und 1 Tropfen Latex-Reagens auf einen schwarzen Objektträger. Man verteilt mit einem Glasstab die Flüssigkeit auf Zehn-Pfennig-Stück-Größe

und beobachtet unter Kippbewegungen des Objektträgers die anschließende Agglutination. Die Ablesung erfolgt nach 2 - 3 Minuten zum Zwecke der besseren Beurteilung im auffallenden Lampenlicht.

Man unterscheidet bei der Ablesung verschiedene Agglutinationsgrade. Wenn nach 2 - 3 Minuten gar kein verstärktes Sichtbarwerden von Teilchen bemerkbar ist, die Mischung also unverändert bleibt, ist der Latex-Tropfentest negativ. Tritt eine geringe, gerade eben sichtbare Agglutination auf, ist der Latex-Tropfentest (+). Tritt ein deutlich sichtbarer Agglutinationseffekt auf, so ist die Reaktion +. Bei noch stärkerer und erhöht starker Agglutination unterscheidet man außerdem noch zwischen ++ und +++. Es ist aber dabei immer erforderlich, das von der Firma beigegebene Kontrollserum mit zu untersuchen, einmal um einen Eindruck über die Agglutinabilität der Latex-Suspension mit einem bekannt positiven Serum zu gewinnen, zum anderen um eine durch das Reagens bedingte falsch positive Agglutination auszuschließen.

Euglobulinfraktion: 1. Fraktionierungsmethode nach Zicha

Bei der Methode zur Erfassung der Euglobulinfraktion nach Z i c h a (58) werden 9,6 ml Ammoniumsulfatlösung mit 0,4 ml Serum überschichtet. Dann wird während ungefähr zwei Minuten beides langsam gemischt und anschließend diese Mischung eine halbe Stunde lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Darauf wird der Überstand abgegossen und das Präzipitat in 0,4 ml physiologischer Natriumchlorid-Lösung aufgelöst. Nun wird mit der so erhaltenen Euglobulinfraktion der Latex-Tropfentest durchgeführt.

2. Fraktionierungsmethode nach Vaughn

Bei der Methode zur Erfassung der Euglobulinfraktion nach V a u g h n (59) wird ein Volumen Serum mit 9 Volumen 0,0027 n Hydrochlorsäure vermischt und anschließend eine halbe Stunde bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Nun wird der Überstand abgegossen und mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung auf 1 Volumen aufgefüllt. Im Folgenden wird der Latex-Tropfentest mit dieser Lösung ausgeführt.

Versuchsreihen und Ergebnisse

Versuchsreihe I:

In Versuchsreihe I wurde an 50 Seren von gesunden Personen nach falsch positiven Ergebnissen im Latex-Tropfentest mit den Reagentien der Firmen Hyland, Behring und Molter gesucht und dieselben miteinander verglichen. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe findet sich in Tab. 1.

Versuchsreihe II:

In der II. Versuchsreihe wurde ein Vergleich zwischen den Reagentien der Firmen Hyland, Behring und Molter mit dem Latex-Tropfentest an Patientenseren gezogen und untersucht, bis zu welcher Titerstufe der Latex-Tropfentest Positivität zeigte. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe findet sich in Tab. 2.

Im einzelnen wurde in dieser Versuchsreihe untersucht:

1. Wieviele Seren überhaupt bei Verwendung der einzelnen Reagentien der Herstellungsfirmen positiv waren. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 4.
2. Es wurde untersucht bis zu welcher Titerstufe der Latex-Tropfentest bei den einzelnen Reagentien der Herstellungsfirmen noch positiv war. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 5.
3. Es wurde der Agglutinationsgrad innerhalb je einer Versuchsreihe mit Hyland-, Behring- und Molter-Reagens im Hinblick auf die Positivität in höheren Titerstufen verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 6, Tab. 7 und Tab. 8.

Versuchsreihe III:

In Versuchsreihe III wurden die gleichen Untersuchungen wie in Versuchsreihe II angestellt, jedoch unter Verwendung der Euglobulinfraktion nach zwei verschiedenen Fraktionierungsmethoden. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe findet sich in Tab. 2.

Im einzelnen wurden in dieser Versuchsreihe untersucht:

1. Wieviele Seren überhaupt bei Verwendung der einzelnen Firmenreagentien in der Euglobulinfraktion, die nach den Fraktionierungsmethoden von Vaughn und Zicha gewonnen wurde, positiv waren und die Positivität untereinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 9.
2. Es wurde untersucht bis zu welcher Titerstufe der Latex-Tropfentest in der Euglobulinfraktion unter Verwendung der Fraktionierungsmethoden nach Vaughn und Zicha bei Gebrauch der drei Firmenreagentien noch positiv war. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 10.
3. a) Es wurde der Agglutinationsgrad innerhalb je einer Versuchsreihe mit Hyland-Reagens unter Verwendung der Euglobulinfraktion nach den Fraktionierungsmethoden von Vaughn und Zicha verglichen im Hinblick auf die zu erwartende Positivität in höheren Titerstufen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 11 und Tab. 12.
b) Es wurde der Agglutinationsgrad innerhalb je einer Versuchsreihe mit Behring-Reagens unter Verwendung der Euglobulinfraktion nach den Fraktionierungsmethoden von Vaughn und Zicha verglichen im Hinblick auf die zu erwartende Positivität in höheren Titerstufen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 13 und Tab. 14.
c) Es wurde der Agglutinationsgrad innerhalb je einer Versuchsreihe mit Molter-Reagens unter Verwendung der Euglobulinfraktion nach den Fraktionierungsmethoden von Vaughn und Zicha verglichen im Hinblick auf die zu erwartende Positivität in höheren Titerstufen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 15 und Tab. 16.

In Versuchsreihe IV wurde an 10 Patientenseren ein Vergleich zwischen je drei verschiedenen Chargen der Reagentien der Firmen Hyland, Behring und Molter angestellt. Von jeder Charge wurde der Latex-Tropfentest gemacht und festgestellt bei welcher Titerstufe der Latex-Tropfentest negativ wurde. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe findet sich in Tab. 3. Im einzelnen wurden in dieser Versuchsreihe untersucht:

1. a) Die Positivität der drei Chargen der Hyland-Reagentien wurde untereinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 17.
- b) Die Positivität der drei Chargen der Behring-Reagentien wurde untereinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 18.
- c) Die Positivität der drei Chargen der Molter-Reagentien wurde untereinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 19.
2. a) Der Agglutinationsgrad bei gleicher Titerstufe wurde zwischen den drei Chargen innerhalb des Hyland-Reagens verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 20.
- b) Der Agglutinationsgrad bei gleicher Titerstufe wurde zwischen den drei Chargen innerhalb des Behring-Reagens verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 21.
- c) Der Agglutinationsgrad bei gleicher Titerstufe wurde zwischen den drei Chargen innerhalb des Molter-Reagens verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tab. 22.
3. a) Die Titerstufen zwischen drei verschiedenen Chargen des Hyland-Reagens wurden untereinander verglichen. Die Versuchsergebnisse dieser Reihe finden sich in Tab. 23.
- b) Die Titerstufen zwischen drei verschiedenen Chargen des Behring-Reagens wurden untereinander verglichen. Die Versuchsergebnisse dieser Reihe finden sich in Tab. 24.
- c) Die Titerstufen zwischen drei verschiedenen Chargen des Molter-Reagens wurden untereinander verglichen. Die Versuchsergebnisse dieser Reihe finden sich in Tab. 25.

D i s k u s s i o n

Zunächst geben die Versuchsergebnisse der Versuchsreihe I Aufschluß über die Anzahl falsch positiver Ergebnisse des Latex-Tropfentestes unter Anwendung der Reagentien verschiedener Herstellungsfirmen bei Seren gesunder Blutspender. Es wurden bei den Reagentien der Hyland Laboratories in 12 von 50 Fällen (24%) ein fraglicher bis einfach positiver Ausfall im Versuchsansatz einer Serumverdünnung von 1:20 gefunden. Unter Abzug der fraglich positiven Ergebnisse verbleiben noch sechs positive Ausfälle, was einer Fehlerquote von 12% entspricht. Zweifach positive Ausfälle wurden bei Normalseren nicht gefunden. Diese Fehlerquote stimmt etwa mit den Angaben von M a t h i e s (54) überein. Es ist damit zu diskutieren, ob man bei der Bewertung des Latex-Tropfentestes mit Hyland-Reagens einfach positive Ergebnisse im Sinne eines pathologischen Ausfalls verwerten darf. Wie die später zu diskutierenden Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis mit positivem Ausfall des Latex-Tropfentestes mit Hyland-Reagens einschließlich der fraglich positiven und einfach positiven Fälle zeigen, fielen von diesen 40 Patienten nur sechs Fälle fraglich bis einfach positiv aus (s. Tab. 2). Damit dürfte sich im Vergleich zu den Testansätzen mit den Reagentien des Serum-Instituts Molter die Trefferquote nicht wesentlich vermindern. Bei dem Latex-Tropfentest mit Molter-Reagentien sahen wir 31 positive Ausfälle der 40 Polyarthritiker unter Einschluß der fraglich und einfach positiven Ergebnisse. Ein günstigeres Resultat ergaben die Untersuchungen mit Behring-Reagens, die in allen 40 Fällen ein positives Ergebnis zeigten und eine Fehlerquote im Sinne falsch positiver Ergebnisse von 0% aufwiesen. Die falsch positiven Ergebnisse bei Verwendung des Molter-Reagens belaufen sich auf 4% (einschließlich der fraglich positiven Ergebnisse) bzw. auf 2% (unter Ausschluß der fraglich positiven Ergebnisse). Wenn man die fraglich positiven Agglutinationen bei Rheumatikern nicht als pathologisch wertet, verbleibt eine Trefferquote von 29 von 40 Fällen. Es sei vermerkt, daß in unseren Untersuchungen die Angabe der Trefferquote nicht als absolute Aussage in der Treffer-

quote des Latex-Tropfentestes bei primär chronischer Polyarthrit is überhaupt zu werten ist, da in den Vergleichsuntersuchungen nur Fälle berücksichtigt wurden, die im Latex-Tropfentest mit e i n e m der verwendeten Reagentien ein positives Ergebnis zeigten. Angaben über die absolute Trefferquote des Latex-Tropfentestes mit den hier untersuchten Reagentien sind bei M a t h i e s (54) angegeben und belaufen sich auf 76,7% bei Hyland-Reagentien, auf 74,6% bei Behring-Reagentien und auf 61,9% bei Molter-Reagentien. Damit ergibt sich vergleichsweise, daß hinsichtlich der Trefferquote und der Fehlerquote das günstigste Ergebnis mit dem Behring-Reagens zu erwarten ist, wobei anscheinend schwach (fraglich) positive und einfach positive Ausfälle bereits als pathologisch zu bewerten sind. Diese Angaben über die positiven Ausfälle bei Vergleich der verschiedenen herangezogenen Reagentien beziehen sich auf eine Verdünnung des Patientenserums von 1:20. Zur serologischen Diagnostik der primär chronischen Polyarthrit is mit dem Latex-Tropfentest scheint die Untersuchung mit dieser Serumverdünnung ausreichend zu sein.

Bei der Serumverdünnung von 1:20 scheint der Agglutinationsgrad bei der prinzipiellen serologischen Diagnostik der primär chronischen Polyarthrit is keine wesentliche Rolle zu spielen, da wie schon angedeutet der Grad der Positivität bei den verschiedenen Reagentien sowohl hinsichtlich der Fehlerquote als auch der Trefferquote unterschiedlich zu beurteilen ist. Der Agglutinationsgrad bei Verwendung der Reagentien einer Herstellungsfirma ist deshalb in seinem Aussagewert nicht mit dem Ausfall der Reaktionen bei Verwendung anderer Reagentien vergleichbar. Es wird später zu diskutieren sein, in wie weit der Agglutinationsgrad bei einer Serumverdünnung von 1:20 einen Aufschluß über die Titerhöhe bei weiteren Serumverdünnungen gibt.

Abgesehen von der prinzipiellen serologischen Positivität der primär chronischen Polyarthrit is bei Verwendung des Latex-Tropfentestes mit einer Serumverdünnung von 1:20, interessierte die Frage nach einer Bewertbarkeit der Titerstufen, bei denen noch eine Positivität des Ausfalles zu finden war. Unabhängig vom Agglutinationsgrad bei der Serumverdünnung von 1:20 gibt Tab. 2

Aufschluß darüber, wieviel Seren bei den verschiedenen Titerstufen in geometrischer Reihe durchagglutinieren. Es zeigt sich hierbei, daß im Durchschnitt die höchsten Titerstufen bei Verwendung von Hyland-Reagens erreicht werden. Eine Ausnahme macht ein Fall bei Molter-Reagens, der bis zu einer Titerstufe von 1:2560 durchagglutiniert, bei der bei Hyland- und Behring-Reagens keine Positivität mehr nachweisbar war. Im allgemeinen fiel bei Molter-Reagens eine relativ rasche Abnahme der noch agglutinierenden Fälle zwischen den Titerstufen von 1:40 und 1:80 auf. Ansonsten zeigten sich bei Betrachtung der positiven Ausfälle in den einzelnen Titerstufen zwischen Behring- und Molter-Reagens keine wesentlichen Unterschiede.

Es war weiter zu betrachten in wie weit der Agglutinationsgrad der bei einer Verdünnung von 1:20 vorlag, Anhaltspunkte dafür bietet, bis zu welcher Titerhöhe noch positive Reaktionen nachweisbar sind. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tab. 6, Tab. 7 und Tab. 8 dargestellt. Es fällt einmal auf, daß bei Hyland-Reagens gegenüber Molter- und Behring-Reagens der anfängliche Agglutinationsgrad in einem größeren Prozentsatz der Fälle auch bei höheren Titerstufen noch erhalten bleibt.

Es kann im übrigen gesagt werden, daß generell eine Abhängigkeit zwischen erreichter Titerhöhe und dem Anfangs-Agglutinationsgrad besteht. Diese Aussage trifft für alle verglichenen Reagentien zu. Allerdings scheint im Besonderen der Prozentsatz, der die höheren Titerstufen erreicht, bei Verwendung der Hyland-Reagentien höher zu sein.

Bei Betrachtung der Ausfälle des Latex-Tropfentestes mit der Euglobulinfraktion als Ausgangsmaterial fällt auf, daß bei Verwendung von Hyland-Reagens alle auch bei Anwendung von Vollserum positiven Fälle ebenfalls eine positive Reaktion zeigten. Diese Feststellung gilt für die Euglobulinfraktionierungsmethoden nach Vaughn und Zicha. Allerdings teilte Mathies (54) mit, daß bei Verwendung der Hyland-Reagentien auch die Euglobulinfraktion von Gesunden-Seren in einem sehr hohen Prozentsatz positive Agglutinationen zeigen. Deshalb besitzt die Verwendung der Euglobulinfraktion als Ausgangsmaterial beim Agglutinations-

test mit Hyland-Reagentien keinen Wert. Die Anzahl der positiven Fälle nimmt mit der Euglobulinfraktion bei Anwendung von Behring-Reagens mit der Fraktionierungsmethode nach Vaughn auf 37, bzw. auf 38 mit der Fraktionierungsmethode nach Zicha ab, mit Molter-Reagens nimmt die Anzahl der positiven Fälle sowohl mit der Fraktionierungsmethode nach Vaughn als auch mit der nach Zicha auf 32 ab. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen von Mathies und Fürnrohr (61), die bereits feststellten, daß bei Verwendung von Molter-Reagens die Euglobulinfraktion eine geringere Trefferquote zeigte gegenüber Vollserum. Damit bietet die Anwendung der Euglobulinfraktion nach den Fraktionierungsmethoden von Vaughn und Zicha keine Vorteile bei der Durchführung des Latex-Tropfentestes. Im übrigen deckt sich der Agglutinationsgrad bei vergleichender Betrachtung von Vollserum und Euglobulinfraktion in den einzelnen Fällen nicht immer.

Bei Vergleich der bei Verwendung der Euglobulinfraktion erreichten Titerstufe werden bei der Fraktionierungsmethode nach Vaughn und mit Hyland- und Molter-Reagens höhere Titerstufen erreicht als mit der Methode nach Zicha. Behring-Reagens ergab bei der Euglobulinfraktionierungsmethode nach Vaughn eine geringere Titerstufe als bei der Methodik nach Zicha. Verwertbare Aussagen über das bei dieser Fragestellung besprochene Verhalten lassen sich jedoch nicht machen.

Der Vergleich der Agglutinationsgrade in der Anfangsverdünnung und der erreichten Titerstufe bei Verwendung der Euglobulinfraktion als Ausgangsmaterial ist in Tab. 11 bis Tab. 16 mit seinen Ergebnissen dargestellt. Es fällt auf, daß bei Hyland- und Molter-Reagens bei höherem Agglutinationsgrad in der Anfangsverdünnung in der Euglobulinfraktion nach Zicha der gleiche Agglutinationsgrad auch bei höheren Titerstufen in einem größeren Prozentsatz der Fälle erhalten bleibt. Im übrigen fallen bei Betrachtung dieser genannten Fragestellung keine Besonderheiten auf. Es besteht jedoch auch hier, wie bei Vollserum eine Abhängigkeit der erreichten Titerstufe vom Anfangsagglutinationsgrad.

Voraussetzung für den diagnostischen Wert einer Titerbestimmung ist die Gleichmäßigkeit der Chargen innerhalb der einzelnen Reagentien. Es erschien deshalb die vergleichende Untersuchung verschiedener Chargen auf die Positivität des Latex-Tropfentestes bei Anwendung verschiedener Serumverdünnungen notwendig. Bei einer Serumverdünnung von 1:20 waren bei Hyland- und Behring-Reagens und bei allen drei der herangezogenen Herstellungschargen alle verglichenen Seren positiv. Dagegen zeigte nur eine der verglichenen Chargen des Molter-Reagens eine Positivität in allen Fällen, wogegen nur 50% bzw. 0% in den anderen beiden Chargen ein pathologisches Ergebnis zeigten. Es ist zu betonen, daß die Reagentien vorschriftsmäßig aufbewahrt wurden (im Kühlschrank bei 4°C), und daß das auf den Packungen angegebene Verfallsdatum noch nicht erreicht war. Damit müssen die Molter-Reagentien nach unseren Untersuchungen als unzuverlässig bezeichnet werden. Wie Tab. 3 zeigt, finden sich bei Chargenvergleichen der Hyland-Reagentien keine wesentlichen Abweichungen bei Betrachtung der erreichten Titerstufen ohne Berücksichtigung des Agglutinationsgrades innerhalb der Titerstufen, und es finden sich Schwankungen innerhalb der einzelnen Fälle von höchstens einer Titerstufe. Die gleiche Feststellung gilt für die Behring-Reagentien obwohl die Anzahl der Fälle, die die jeweilige Titerstufe erreichte, etwas größere Schwankungen aufweist. Diesbezügliche Chargenvergleiche sind bei Molter-Reagens wegen der oben angeführten Differenzen innerhalb der Chargen nicht möglich. Bei der einen Charge des Molter-Reagens zeigten 4 Fälle eine Agglutination bis zu so hohen Titerstufen, daß reelle Werte nicht angenommen werden können. Es dürfte sich hier um eine Spontanagglutination der Latex-Partikel handeln.

Auf Grund der angeführten Ergebnisse der Chargenvergleiche bezüglich der erreichten Titerstufen erscheint die Auswertung bezüglich des Agglutinationsgrades im Hinblick auf die erreichten Titerstufen nur bei den Versuchen mit Hyland-Reagens gerechtfertigt. Die Ergebnisse sind in Tab. 20 aufgeführt und zeigen prinzipiell keine Besonderheiten. Es fällt auch hier auf, daß eine gewisse Abhängigkeit des Agglutinationsgrades von der erreichten Titerhöhe besteht, wobei unerhebliche

Differenzen zwischen den Chargen bezüglich des Agglutinationsgrades festgestellt werden können.

Prinzipiell kann gesagt werden, daß nur die Reagentien der Hyland Laboratories zu Titerbestimmungen mit gewissem Vorbehalt geeignet erscheinen. Dennoch ist empfehlenswert, eine neu verwendete Charge mit einem Vergleichsserum auszutesten.

Tab. 1: Falsch positive Trefferquote bei 50 gesunden Personen

<u>Hyland</u> : 6 Seren +	<u>Behring</u> : 0 Seren	<u>Molter</u> : 1 Serum +
6 Seren (+)		1 Serum (+)

Erläuterungen zu den Tabellen 2 und 3

Tab. 2:

LTT = Latex-Tropfentest mit Vollserum

Eu V = Latex-Tropfentest mit Euglobulinfraktion nach VAUGHN

Eu Z = Latex-Tropfentest mit Euglobulinfraktion nach ZICHA

Tab. 3:

Hyland: Charge 1 = Nr. 376R7

2 = Nr. 376R9

3 = Nr. 376T1

Behring: Charge 1 = Nr. 22

2 = Nr. 25

3 = Nr. 28962

Molter: Charge 1 = Nr. 2035

2 = Nr. 2036

3 = Nr. 2039

Tab. 2

		Hyland							
Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
1	K.E. LTT	+	+	+	(+)	(+)	∅		
	Eu V	+	(+)	(+)	(+)	(+)	∅		
	Eu Z	++	++	+	(+)	∅			
2	T.P. LTT	+++	+++	++	++	+	(+)	∅	
	Eu V	+++	++	+	(+)	∅			
	Eu Z	++	++	+	(+)	∅			
3	H.J. LTT	+++	+++	++	+	+	(+)	∅	
	Eu V	+++	+++	+++	++	+	+	∅	
	Eu Z	++	++	+	+	(+)	∅		
4	L.C. LTT	++	+	+	(+)	(+)	∅		
	Eu V	++	+	(+)	(+)	∅			
	Eu Z	++	+	(+)	∅				
5	K.J. LTT	++	++	++	+	(+)	∅		
	Eu V	(+)	∅						
	Eu Z	++	+	+	∅				
6	L.R. LTT	+++	++	+	(+)	∅			
	Eu V	++	+	(+)	∅				
	Eu Z	++	+	(+)	∅				
7	P.J. LTT	+++	+++	++	+	+	∅		
	Eu V	+++	+++	++	+	+	∅		
	Eu Z	++	++	+	∅				
8	S.B. LTT	++	++	+	(+)	∅			
	Eu V	+	(+)	∅					
	Eu Z	++	+	(+)	∅				
9	S.J. LTT	++	+	+	(+)	∅			
	Eu V	+	(+)	∅					
	Eu Z	++	++	+	∅				
10	M.M. LTT	++	+	+	(+)	∅			
	Eu V	++	+	+	(+)	∅			
	Eu Z	++	+	(+)	∅				

Forts. Tab. 2

Hyland

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
11	H.K. LTT	++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	++	++	+	Ø				
12	F.F. LTT	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	+++	++	++	+	Ø			
13	F.O. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
14	A.M. LTT	+++	+++	+++	++	+++	+	+	Ø
	Eu V	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu Z	+++	++	++	+	+	(+)	Ø	
15	M.F. LTT	++	++	+	+	Ø			
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	++	+	(+)	Ø			
16	R.A. LTT	++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
17	K.R. LTT	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	+++	++	+	Ø			
18	S.E. LTT	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	Ø
	Eu V	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	Ø
	Eu Z	+++	+++	+++	++	+	(+)	Ø	
19	D.J. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	+	+	Ø					
20	S.A. LTT	+++	+++	++	++	+	+	Ø	
	Eu V	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	++	++	+	(+)	Ø		

Forts. Tab. 2

Hyland

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
21	B.A. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	+	(+)	Ø					
	Eu Z	++	+	+	Ø				
22	G.A. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	Ø					
23	K.R. LTT	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	+++	++	++	+	Ø			
	Eu Z	++	++	+	(+)	Ø			
24	B.J. LTT	+++	+++	++	++	+	+	(+)	Ø
	Eu V	+++	+++	++	++	+	(+)	(+)	Ø
	Eu Z	+++	+++	++	+	(+)	Ø	.	
25	H.W. LTT	+	(+)	Ø					
	Eu V	+	(+)	Ø					
	Eu Z	+	(+)	Ø					
26	P.E. LTT	(+)	Ø						
	Eu V	+	Ø						
	Eu Z	+	Ø						
27	P.E. LTT	+	(+)	Ø					
	Eu V	+	(+)	Ø					
	Eu Z	+	+	Ø					
28	B.A. LTT	+++	+++	++	+	Ø			
	Eu V	+++	++	++	+	Ø			
	Eu Z	+++	++	++	+	Ø			
29	F.H. LTT	++	++	+	(+)	Ø			
	Eu V	++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	++	++	+	(+)	Ø			
30	S.E. LTT	+++	+++	++	++	+	+	Ø	
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	+++	++	+	(+)	Ø		

Forts. Tab. 2

Hyland

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
31	K.H.	LTT	+++	+++	++	+	(+)	∅	
		Eu V	++	+	∅				
		Eu Z	+++	+++	++	+	∅		
32	H.A.	LTT	++	++	++	+	(+)	∅	
		Eu V	+	(+)	(+)	∅			
		Eu Z	++	+	(+)	∅			
33	C.A.	LTT	+	+	(+)	∅			
		Eu V	+	+	(+)	∅			
		Eu Z	(+)	∅					
34	T.A.	LTT	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)
		Eu V	+++	+++	++	++	+	∅	
		Eu Z	+++	+++	++	+	∅		
35	M.R.	LTT	+++	+++	++	+	∅		
		Eu V	+++	++	+	∅			
		Eu Z	+++	++	+	∅			
36	L.B.	LTT	++	++	+	∅			
		Eu V	++	+	∅				
		Eu Z	++	+	∅				
37	E.L.	LTT	+	+	∅				
		Eu V	+	∅					
		Eu Z	(+)	∅					
38	S.R.	LTT	++	++	+	(+)	∅		
		Eu V	++	++	+	∅			
		Eu Z	++	+	∅				
39	B.L.	LTT	+++	+++	++	+	(+)	∅	
		Eu V	+++	+++	++	+	(+)	∅	
		Eu Z	++	++	+	(+)	∅		
40	H.A.	LTT	+++	+++	++	+	(+)	∅	
		Eu V	+++	++	+	(+)	(+)	∅	
		Eu Z	+++	++	+	+	(+)	∅	

Forts. Tab. 2

Behring

Fall Name 1:20 1:40 1:80 1:160 1:320 1:640 1:1280 1:2560
Nr.

1	K.E.	LTT	+	(+)	(+)	(+)	Ø		
		Eu V	(+)	(+)	Ø				
		Eu Z	(+)	(+)	(+)	Ø			
2	T.P.	LTT	++	++	+	Ø			
		Eu V	++	++	+	Ø			
		Eu Z	++	++	+	(+)	Ø		
3	H.J.	LTT	++	++	+	Ø			
		Eu V	+++	+++	++	+	+	(+)	Ø
		Eu Z	++	++	+	(+)	Ø		
4	L.C.	LTT	+	(+)	(+)	(+)	Ø		
		Eu V	+	(+)	(+)	Ø			
		Eu Z	+	(+)	(+)	Ø			
5	K.J.	LTT	++	++	(+)	Ø			
		Eu V	Ø						
		Eu Z	+	(+)	Ø				
6	L.R.	LTT	++	(+)	Ø				
		Eu V	+	Ø					
		Eu Z	(+)	Ø					
7	P.J.	LTT	+++	++	+	(+)	Ø		
		Eu V	++	++	+	(+)	Ø		
		Eu Z	++	+	(+)	Ø			
8	S.B.	LTT	(+)	Ø					
		Eu V	Ø						
		Eu Z	Ø						
9	S.J.	LTT	(+)	Ø					
		Eu V	Ø						
		Eu Z	Ø						
10	M.M.	LTT	+	Ø					
		Eu V	(+)	Ø					
		Eu Z	(+)	Ø					

Forts. Tab. 2

Behring

Fall	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
Nr.									
11	H.K. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	+	+	(+)	Ø				
	Eu Z	+	(+)	Ø					
12	F.F. LTT	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
13	F.O. LTT	+	Ø						
	Eu V	(+)	Ø						
	Eu Z	(+)	Ø						
14	A.M. LTT	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	++	++	+	(+)	Ø		
15	M.F. LTT	++	++	+	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	+	(+)	Ø					
16	R.A. LTT	+++	++	+	(+)	(+)	Ø		
	Eu V	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+	(+)	Ø					
17	K.R. LTT	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
18	S.E. LTT	+++	+++	+++	++	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	+++	+++	++	+	(+)	Ø	
	Eu Z	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
19	D.J. LTT	++	+	Ø					
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
20	S.A. LTT	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	++	+	(+)	Ø			

Forts. Tab. 2

Behring

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
21	B.A. LTT	+	(+)	Ø					
	Eu V	(+)	(+)	Ø					
	Eu Z	(+)	Ø						
22	G.A. LTT	+	Ø						
	Eu V	+	(+)	Ø					
	Eu Z	+	(+)	Ø					
23	K.R. LTT	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu V	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
24	B.J. LTT	+++	+++	++	+	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
	Eu Z	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
25	H.W. LTT	+	Ø						
	Eu V	+	Ø						
	Eu Z	(+)	Ø						
26	P.E. LTT	+	+	Ø					
	Eu V	(+)	Ø						
	Eu Z	(+)	Ø						
27	P.E. LTT	+	+	Ø					
	Eu V	+	Ø						
	Eu Z	+	(+)	Ø					
28	B.A. LTT	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu V	+++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	+++	++	+	(+)	Ø			
29	F.H. LTT	++	++	+	+	Ø			
	Eu V	++	++	+	(+)	Ø			
	Eu Z	+++	++	+	(+)	Ø			
30	S.E. LTT	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
	Eu V	+++	+++	++	+	Ø			
	Eu Z	+++	+++	++	+	Ø			

Forts. Tab. 2

Behring

Fall Name 1:20 1:40 1:80 1:160 1:320 1:640 1:1280 1:2560

Nr.

31	K.H.	LTT	+++	+++	++	∅				
		Eu V	++	+	(+)	∅				
		Eu Z	+++	++	++	+	(+)	∅		
32	H.A.	LTT	++	+	(+)	∅				
		Eu V	+	(+)	∅					
		Eu Z	+	(+)	∅					
33	C.A.	LTT	+	+	(+)	∅				
		Eu V	+	(+)	∅					
		Eu Z	+	(+)	∅					
34	T.A.	LTT	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	∅
		Eu V	+++	+++	++	+	+	∅		
		Eu Z	+++	++	+	+	∅			
35	M.R.	LTT	++	+	(+)	∅				
		Eu V	++	++	+	+	∅			
		Eu Z	++	+	+	∅				
36	L.B.	LTT	++	+	(+)	∅				
		Eu V	+	+	∅					
		Eu Z	+	+	∅					
37	E.L.	LTT	+	+	∅					
		Eu V	(+)	∅						
		Eu Z	(+)	∅						
38	S.R.	LTT	++	+	+	∅				
		Eu V	++	+	∅					
		Eu Z	+	(+)	∅					
39	B.L.	LTT	+++	++	+	(+)	∅			
		Eu V	+++	++	(+)	∅				
		Eu Z	+++	++	+	+	∅			
40	H.A.	LTT	++	+	∅					
		Eu V	+	+	∅					
		Eu Z	+	(+)	(+)	∅				

Forts. Tab. 2

Molter

Fall Name 1:20 1:40 1:80 1:160 1:320 1:640 1:1280 1:2560
Nr.

1	K.E.	LTT	Ø					
		Eu V	(+)	(+)	Ø			
		Eu Z	+	+	Ø			
2	T.P.	LTT	+	+	Ø			
		Eu V	+	(+)	Ø			
		Eu Z	(+)	Ø				
3	H.J.	LTT	+++	+++	++	+	(+)	Ø
		Eu V	++	+	(+)	Ø		
		Eu Z	+	(+)	Ø			
4	L.C.	LTT	Ø					
		Eu V	Ø					
		Eu Z	(+)	Ø				
5	K.J.	LTT	++	++	+	+	Ø	
		Eu V	(+)	Ø				
		Eu Z	++	++	+	Ø		
6	L.R.	LTT	++	+	(+)	Ø		
		Eu V	++	++	+	Ø		
		Eu Z	++	+	(+)	Ø		
7	P.J.	LTT	++	++	+	(+)	Ø	
		Eu V	+++	+++	++	+	Ø	
		Eu Z	++	++	+	(+)	Ø	
8	S.B.	LTT	+	+	(+)	(+)	Ø	
		Eu V	+	Ø				
		Eu Z	++	++	+	Ø		
9	S.J.	LTT	+	(+)	Ø			
		Eu V	+	(+)	Ø			
		Eu Z	++	++	+	Ø		
10	M.M.	LTT	(+)	Ø				
		Eu V	++	++	(+)	Ø		
		Eu Z	(+)	(+)	Ø			

Forts. Tab. 2

Molter

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
11	H.K. LTT	+	(+)	(+)	∅				
	Eu V	+	+	∅					
	Eu Z	+	+	+	∅				
12	F.F. LTT	+++	++	+	(+)	∅			
	Eu V	+++	++	+	(+)	∅			
	Eu Z	++	++	+	(+)	∅			
13	F.O. LTT	(+)	∅						
	Eu V	+	(+)	∅					
	Eu Z	(+)	(+)	∅					
14	A.M. LTT	+++	+++	++	++	+	∅		
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	∅		
	Eu Z	+++	+++	++	+	∅			
15	M.F. LTT	++	++	+	∅				
	Eu V	++	+	(+)	∅				
	Eu Z	++	++	+	∅				
16	R.A. LTT	+++	+++	++	+	+	(+)	∅	
	Eu V	+++	++	+	(+)	(+)	∅		
	Eu Z	+	(+)	∅					
17	K.R. LTT	+++	+++	++	+	(+)	∅		
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	∅		
	Eu Z	++	+	(+)	∅				
18	S.E. LTT	+++	+++	+++	++	++	+	+	(+)
	Eu V	+++	+++	+++	++	++	+	+	(+)
	Eu Z	+++	+++	+++	++	+	(+)	∅	
19	D.J. LTT	++	+	∅					
	Eu V	++	+	(+)	∅				
	Eu Z	++	+	∅					
20	S.A. LTT	+++	+++	++	++	+	∅		
	Eu V	+++	+++	++	+	(+)	∅		
	Eu Z	+++	+++	++	+	(+)	∅		

Forts. Tab. 2

Molter

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
21	B.A. LTT	Ø							
	Eu V	Ø							
	Eu Z (+)	Ø							
22	G.A. LTT	+	Ø						
	Eu V	+	(+)	Ø					
	Eu Z	+	Ø						
23	K.R. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				
24	B.J. LTT	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu V	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
	Eu Z	+++	+++	++	++	+	(+)	Ø	
25	H.W. LTT	+	Ø						
	Eu V (+)	Ø							
	Eu Z (+)	Ø							
26	P.E. LTT	Ø							
	Eu V	Ø							
	Eu Z	Ø							
27	P.E. LTT	Ø							
	Eu V	Ø							
	Eu Z	Ø							
28	B.A. LTT	++	+	(+)	Ø				
	Eu V	++	+	Ø					
	Eu Z	+	Ø						
29	F.H. LTT	+	(+)	Ø					
	Eu V (+)	Ø							
	Eu Z (+)	Ø							
30	S.E. LTT	+++	++	+	Ø				
	Eu V	++	+	(+)	Ø				
	Eu Z	++	+	(+)	Ø				

Forts. Tab. 2

Molter

Fall Nr.	Name	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
31	K.H. LTT	+++	++	∅					
	Eu V	++	+	+	(+)	∅			
	Eu Z	++	∅						
32	H.A. LTT	++	++	+	+	+	∅		
	Eu V	+	∅						
	Eu Z	(+)	∅						
33	C.A. LTT	+	(+)	∅					
	Eu V	(+)	∅						
	Eu Z	(+)	∅						
34	T.A. LTT	++	+	∅					
	Eu V	+	∅						
	Eu Z	∅							
35	M.R. LTT	∅							
	Eu V	∅							
	Eu Z	∅							
36	L.B. LTT	∅							
	Eu V	∅							
	Eu Z	∅							
37	E.L. LTT	∅							
	Eu V	∅							
	Eu Z	∅							
38	S.R. LTT	∅							
	Eu V	∅							
	Eu Z	∅							
39	B.L. LTT	+++	++	++	(+)	∅			
	Eu V	++	+	+	(+)	∅			
	Eu Z	++	+	(+)	∅				
40	H.A. LTT	++	(+)	∅					
	Eu V	++	(+)	∅					
	Eu Z	++	(+)	∅					

Tab. 3: Chargenvergleiche

Hyland

Fall Nr.	Name	Charge	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
1	H.A.	1	++	++	++	+	(+)	Ø		
		2	++	++	+	(+)	(+)	Ø		
		3	++	++	+	(+)	Ø			
2	G.A.	1	+	+	(+)	Ø				
		2	+	+	(+)	Ø				
		3	(+)	(+)	Ø					
3	B.A.	1	++	++	+	(+)	(+)	Ø		
		2	++	++	+	(+)	Ø			
		3	++	++	+	(+)	Ø			
4	F.H.	1	++	++	+	+	(+)	Ø		
		2	++	++	++	+	+	(+)	Ø	
		3	++	++	+	+	(+)	Ø		
5	B.C.	1	++	++	+	(+)	Ø			
		2	++	+	(+)	Ø				
		3	++	+	(+)	Ø				
6	C.A.	1	++	+	(+)	Ø				
		2	++	+	Ø					
		3	++	+	(+)	Ø				
7	P.E.	1	+	+	(+)	Ø				
		2	+	+	Ø					
		3	+	+	(+)	Ø				
8	M.R.	1	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
		2	+++	++	+	(+)	Ø			
		3	+++	+++	++	+	(+)	Ø		
9	T.A.	1	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	Ø
		2	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	Ø
		3	+++	+++	+++	++	++	+	Ø	
10	K.E.	1	++	++	+	Ø				
		2	++	+	(+)	Ø				
		3	++	+	Ø					

Forts. Tab. 3

Behring

Fall Name Charge 1:20 1:40 1:80 1:160 1:320 1:640 1:1280 1:2560
Nr.

1	H.A.	1	++	+	(+)	Ø			
		2	++	(+)	Ø				
		3	++	+	(+)	Ø			
2	G.A.	1	+	+	(+)	Ø			
		2	+	(+)	Ø				
		3	+	(+)	Ø				
3	B.A.	1	++	+	(+)	Ø			
		2	++	+	(+)	Ø			
		3	++	+	(+)	Ø			
4	F.H.	1	+++	++	+	+	(+)	Ø	
		2	+++	++	+	(+)	Ø		
		3	+++	++	++	+	(+)	Ø	
5	B.C.	1	++	+	(+)	Ø			
		2	++	+	(+)	Ø			
		3	++	+	(+)	Ø			
6	C.A.	1	++	+	(+)	Ø			
		2	++	(+)	Ø				
		3	++	+	(+)	Ø			
7	P.E.	1	++	+	(+)	Ø			
		2	+	(+)	Ø				
		3	++	+	(+)	Ø			
8	M.R.	1	+++	++	+	(+)	Ø		
		2	+++	++	+	Ø			
		3	+++	++	+	Ø			
9	T.A.	1	+++	+++	+++	++	+	+	(+)
		2	+++	+++	+++	++	+	+	+/Ø
		3	+++	+++	+++	+++	++	++	+
10	K.E.	1	++	+	+	Ø			
		2	+	(+)	Ø				
		3	++	+	+	Ø			

Forts. Tab. 3

Molter

Fall Name Charge 1:20 1:40 1:80 1:160 1:320 1:640 1:1280 1:2560
Nr.

1	H.A.	1	++	++	+	+	+	+	+	+	...
		2	++	++	+	(+)	Ø				
		3	Ø								
2	G.A.	1	++	+	+	+	+	+	+	+	...
		2	+	(+)	(+)	Ø					
		3	Ø								
3	B.A.	1	++	+	+	+	+	+	+	+	...
		2	++	+	(+)	Ø					
		3	Ø								
4	F.H.	1	++	+	+	+	+	+	+	+	...
		2	+++	++	+	+	(+)	Ø			
		3	Ø								
5	B.C.	1	Ø								
		2	+	(+)	Ø						
		3	Ø								
6	C.A.	1	Ø								
		2	++	+	(+)	(+)	Ø				
		3	Ø								
7	P.E.	1	Ø								
		2	+	(+)	(+)	Ø					
		3	Ø								
8	M.R.	1	Ø								
		2	+++	++	++	Ø					
		3	Ø								
9	T.A.	1	+++	++	+	(+)	Ø				
		2	+++	+++	+++	++	+	(+)	(+)	Ø	
		3	Ø								
10	K.E.	1	Ø								
		2	+	+	Ø						
		3	Ø								

Tab. 4: Vergleich von Positivität überhaupt

40 Seren

	Hyland	Behring	Molter
(+) bis +++	40	40	31
ϕ	0	0	9

Tab. 5: Vergleich der Titerstufen

	Hyland	Behring	Molter
1:20	40	40	31
1:40	39 (97,5%)	33 (82,5%)	27 (87,1%)
1:80	36 (90%)	28 (70%)	18 (58,1%)
1:160	30 (75%)	16 (40%)	14 (45,2%)
1:320	21 (52,5%)	8 (20%)	8 (25,8%)
1:640	9 (22,5%)	6 (15%)	3 (9,7%)
1:1280	4 (10%)	1 (2,5%)	1 (3,2%)
1:2560	0	0	1 (3,2%)

Tab. 6: Vergleich des Agglutinationsgrades mit Hyland-Reagenz

	(+)			
1:20	1			
1:40	0			
	+	(+)	∅	
1:20	5			
1:40	3	2		
1:80	1	1	3	
1:160		1	1	
1:320		1		
1:640			1	
	++	+	(+)	∅
1:20	16			
1:40	9 (56,25%)	7 (43,75%)		
1:80	4 (25,0%)	8 (50%)	4 (25%)	
1:160		5 (31,25)	6 (37,5%)	5 (31,25%)
1:320			5 (31,25%)	6 (37,5%)
1:640				5 (31,25%)
	+++	++	+	(+)
1:20	18			
1:40	15 (83,33%)	3 (16,67%)		
1:80	3 (16,67%)	14 (77,78%)	1 (5,56%)	
1:160	1 (5,56%)	7 (38,89%)	9 (50%)	1 (5,56%)
1:320		2 (11,11%)	8 (44,44%)	5 (27,78%)
1:640			6 (33,33%)	3 (16,67%)
1:1280			1 (5,56%)	3 (16,67%)
1:2560				5 (27,78%)
				4 (22,22%)

Tab. 7: Vergleich des Agglutinationsgrades mit Behring-Reagenz

	(+)					
1:20	2					
1:40	0					
	+	(+)	∅			
1:20	11					
1:40	4 (36,36%)	3 (27,27%)	4 (36,36%)			
1:80		3 (27,27%)	4 (36,36%)			
1:160		2 (18,18%)	1 (9,09%)			
1:320			2 (18,18%)			
	++	+	(+)	∅		
1:20	13					
1:40	5 (38,46%)	7 (53,85%)	1 (7,69%)			
1:80		5 (38,46%)	5 (38,46%)	3 (23,08%)		
1:160		1 (7,69%)		9 (69,23%)		
1:320				1 (7,69%)		
	+++	++	+	(+)	∅	
1:20	14					
1:40	7 (50%)	7 (50%)				
1:80	2 (14,29%)	6 (42,86%)	6 (42,86%)			
1:160		4 (28,57%)	3 (21,43%)	6 (42,86%)	1 (7,14%)	
1:320			6 (42,86%)	2 (14,29%)	5 (35,71%)	
1:640			1 (7,14%)	5 (35,71%)	2 (14,29%)	
1:1280				1 (7,14%)	5 (35,71%)	
1:2560					1 (7,14%)	

Tab. 8: Vergleich des Agglutinationsgrades mit Molter-Reagenz

	(+)				
1:20	2				
1:40	0				
	+	(+)	Ø		
1:20	8				
1:40	2	3	3		
1:80		2	3		
1:160		1	1		
1:320			1		
	++	+	(+)	Ø	
1:20	10				
1:40	4	5	1		
1:80		4	3	3	
1:160		2	1	4	
1:320		1		2	
1:640				1	
	+++	++	+	(+)	Ø
1:20	11				
1:40	7 (63,64%)	4 (36,36%)			
1:80	1 (9,09%)	6 (54,55%)	2 (18,18%)		1 (9,09%)
1:160		4 (36,36%)	3 (27,27%)	2 (18,18%)	1 (9,09%)
1:320		1 (9,09%)	4 (36,36%)	2 (18,18%)	2 (18,18%)
1:640			1 (9,09%)	2 (18,18%)	4 (36,36%)
1:1280			1 (9,09%)		2 (18,18%)
1:2560				1 (9,09%)	
1:5120					1 (9,09%)

Tab. 9: Vergleich der Positivität überhaupt

1. Euglobulinfraktion (nach Vaughn)

	Hyland	Behring	Molter
Ø	0	3	8
(+)	1	6	5
+	10	10	8
++	13	9	11
+++	26	12	8
Gesamt positiv	40	37	32

2. Euglobulinfraktion (nach Zicha)

	Hyland	Behring	Molter
Ø	0	2	8
(+)	2	8	9
+	4	12	5
++	22	8	14
+++	12	10	4
Gesamt positiv	40	38	32

Tab. 10: Vergleich der Titerstufen der Euglobulinfraktion in der Methode nach Vaughn.

	Hyland	Behring	Molter
1:20	40	37	32
1:40	38 (95%)	30 (81,1%)	25 (78,1%)
1:80	31 (77,5%)	14 (37,9%)	17 (53,1%)
1:160	21 (52,5%)	8 (21,6%)	10 (31,3%)
1:320	12 (30%)	2 (5,4%)	6 (18,8%)
1:640	4 (10%)		2 (6,3%)
1:1280	2 (5%)		1 (3,1%)
1:2560			1 (3,1%)

Vergleich der Titerstufen der Euglobulinfraktion in der Methode nach Zicha.

	Hyland	Behring	Molter
1:20	40	38	32
1:40	37 (92,5%)	31 (81,6%)	23 (71,5%)
1:80	31 (77,5%)	21 (55,3%)	16 (50%)
1:160	18 (45%)	12 (31,6%)	6 (18,8%)
1:320	10 (25%)	5 (13,2%)	3 (9,4%)
1:640	2 (5%)	1 (2,6%)	2 (6,3%)
1:1280			
1:2560			

Tab. 11: Vergleich des Agglutinationsgrades der Euglobulinfraktion
mit der Methode nach Vaughn mit Hyland-Reagenz

	(+)	∅			
1:20	1				
1:40		1			
	+	(+)	∅		
1:20	10				
1:40	1	7	2		
1:80		3	5		
1:160		1	2		
1:320		1			
1:640			1		
	++	+	(+)	∅	
1:20	23				
1:40	4 (17,39%)	9 (39,13%)		10 (43,48%)	
1:80		5 (21,74%)	7 (30,43%)	1 (4,35%)	
1:160			4 (17,39%)	8 (34,78%)	
1:320				4 (17,39%)	
	+++	++	+	(+)	∅
1:20	16				
1:40	9 (56,25%)	7 (43,75%)			
1:80	2 (12,5%)	10 (62,5%)	4 (25%)		
1:160		5 (31,25%)	7 (43,75%)	4 (25%)	
1:320			6 (37,5%)	5 (31,25%)	5 (31,25%)
1:640			2 (12,5%)	2 (12,5%)	7 (43,75%)
1:1280				2 (12,5%)	2 (12,5%)
1:2560					2 (12,5%)

Tab. 12: Vergleich des Agglutinationsgrades der Euglobulinfraktion
mit der Methode nach Zicha mit Hyland-Reagenz

	(+)	∅		
1:20	2			
1:40		2		
	+	(+)	∅	
1:20	4			
1:40	2	1	1	
1:80			3	
1:160				
1:320				
	++	+	(+)	∅
1:20	22			
1:40	10 (45,45%)	12 (54,55%)		
1:80		12 (54,55%)	7 (31,82%)	3 (13,64%)
1:160		1 (4,55%)	6 (27,27%)	12 (54,55%)
1:320			1 (4,55%)	6 (27,27%)
1:640				1 (4,55%)
	+++	++	+	(+)
1:20	12			
1:40	6 (50%)	6 (50%)		
1:80	1 (8,33%)	9 (75%)	2 (16,67%)	
1:160			11 (91,67%)	1 (8,33%)
1:320			2 (16,67%)	4 (33,33%)
1:640				2 (16,67%)
1:1280				2 (16,67%)

Tab. 13: Vergleich des Agglutinationsgrades der Euglobulinfraktion mit der Methode nach Vaughn mit Behring-Reagenz

	(+)	∅			
1:20	6				
1:40	2	4			
1:80		2			
	+	(+)	∅		
1:20	10				
1:40	3	4	3		
1:80		2	5		
1:160			2		
	++	+	(+)	∅	
1:20	9	6			
1:40	3	4			
1:80		1	4	1	
1:160			2	5	
1:320				3	
	+++	++	+	(+)	∅
1:20	12				
1:40	6 (50%)	6 (50%)			
1:80	1 (8,33%)	7 (58,33%)	3 (25%)	1 (8,33%)	
1:160		1 (8,33%)	7 (58,33%)	3 (25%)	1 (8,33%)
1:320			3 (25%)	5 (41,67%)	3 (25%)
1:640				2 (16,67%)	6 (41,67%)
1:1280					2 (16,67%)

Tab. 14: Vergleich des Agglutinationsgrades der Euglobulinfraktion
mit der Methode nach Zicha mit Behring-Reagenz

	(+)	∅			
1:20	6				
1:40	1	5			
1:80	1				
1:160		1			
	+	(+)	∅		
1:20	12				
1:40	1 (8,33%)	11 (97,67%)			
1:80		2 (16,67%)	10 (83,33%)		
1:160			2 (16,67%)		
	++	+	(+)	∅	
1:20	8				
1:40	2	6			
1:80		3	5		
1:160			2	6	
1:320				2	
	+++	++	+	(+)	∅
1:20	10				
1:40	3	7			
1:80		5	5		
1:160		1	6	3	
1:320			1	4	5
1:640				1	4
1:1280					1

Tab. 15: Vergleich des Agglutinationsgrades der Euglobulinfraktion mit der Methode nach Vaughn mit Molter-Reagenz

	(+)	∅			
1:20	5				
1:40	1	4			
1:80		1			
	+	(+)	∅		
1:20	8				
1:40	1	4	3		
1:80			5		
1:160					
	++	+	(+)	∅	
1:20	11				
1:40	2 (18,18%)	8 (72,73%)	1 (9,09%)		
1:80		3 (27,27%)	6 (54,55%)	2 (18,18%)	
1:160			2 (18,18%)	7 (63,64%)	
1:320				2 (18,18%)	
	+++	++	+	(+)	∅
1:20	8				
1:40	6	2			
1:80	1	5	2		
1:160		2	4	1	1
1:320		1	1	4	1
1:640			1	1	4
1:1280			1		1
1:2560				1	
1:10120					1

Tab. 16: Vergleich des Agglutinationsgrades der Erythrocytenfraktion mit der Methode nach Zicha mit Molter-Reagenz

	(+)	Ø		
1:20	8			
1:40	1	7		
1:80		1		
	+	(+)	Ø	
1:20	5			
1:40	1	2	2	
1:80	1		2	
1:160			1	
	++	+	(+)	Ø
1:20	14			
1:40	6 (42,86%)	6 (42,86%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)
1:80		6 (42,86%)	5 (35,71%)	2 (14,29%)
1:160			2 (14,29%)	9 (64,29%)
1:320				2 (14,29%)
	+++	++	+	(+)
1:20	4			
1:40	4			
1:80	1	3		
1:160		3	1	
1:320			2	1
1:640				1
1:1280				2

Tab. 17: Vergleich der Positivität überhaupt zwischen den Chargen innerhalb der einzelnen Reagentien

Hyland	Charge 1	Charge 2	Charge 3	Charge 1 = Nr. 376R7
+ bis +++	10	10	10	Charge 2 = Nr. 376R9
(+)	0	0	0	Charge 3 = Nr. 376T1
Ø	0	0	0	

Tab. 18: Vergleich der Positivität überhaupt zwischen den Chargen innerhalb der einzelnen Reagentien

Behring	Charge 1	Charge 2	Charge 3	Charge 1 = Nr. 22
+ bis +++	10	10	10	Charge 2 = Nr. 25
(+)	0	0	0	Charge 3 = Nr. 28962
Ø	0	0	0	

Tab. 19: Vergleich der Positivität überhaupt zwischen den Chargen innerhalb der einzelnen Reagentien

Molter	Charge 1	Charge 2	Charge 3	Charge 1 = Nr. 2035
+ bis +++	5	10	0	Charge 2 = Nr. 2036
(+)	0	0	0	Charge 3 = Nr. 2039
Ø	5	0	10	

Tab. 20: Vergleich des Agglutinationsgrades bei gleicher Titerstufe zwischen den Chargen innerhalb einzelner Reagentien 1. mit Hyland Reagens.

	I II III			I II III			I II III			I II III			I II III		
	+++			++			+			(+)			Ø		
1:20										0	0	1	0	0	
1:40												1			
1:80															1
1:20							2	2	1						
1:40							2	2	1						
1:80							1			2	1	1			
1:160													2	2	1
1:20				6	6	6									
1:40				5	3	3	1	3	3						
1:80				1	1		4	2	3	1	2	2		1	1
1:160							2	1	1	2	2	2	2	2	2
1:320								1		3	1	1	1	1	2
1:640											1		3	1	1
1:1280														1	
1:20	2	2	2												
1:40	2	1	2		1										
1:80	1	1	1	1		1	1								
1:160	1	1					1		1	1	1				
1:320				1	1									1	1
1:640							1	1	1				1		1
1:1280										1	1	1			1
1:2560													1	1	1

I = Charge 1 = Nr. 37627, II = Charge 2 = Nr. 37629, III = Charge 3 = Nr. 376T1

Tab. 22: Vergleich des Agglutinationsgrades bei gleicher Titerstufe zwischen den Chargen innerhalb der einzelnen Reagentien 3. mit Molter-Reagens.

	+++			++			+			(+)			Ø		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1:20										0	0	0			
1:20							0	4	0						
1:40								1		3					
1:80										2				2	
1:160														2	
1:20				4	3	0									
1:40				1	1		3	2							
1:80							4	1		2					
1:160							4			2				1	
1:320							4								
							4								
							bis ∞								
1:20	1	3	0												
1:40		1		1	2										
1:80		1			1		1	1							
1:160					1				1						
1:320										1			1	1	
1:640										1			1	1	
1:1280														1	

I = Charge 1 = Nr. 2035, II = Charge 2 = Nr. 2036, III = Charge 3 = Nr. 2039

Tab. 23: Vergleich der Titerstufen zwischen einzelnen Chargen innerhalb der gleichen Reagentien.

	Hyland Charge I	Hyland Charge II	Hyland Charge III
1:20	10	10	10
1:40	10	10	10
1:80	10	8	8
1:160	6	5	5
1:320	5	3	3
1:640	1	2	1
1:1280	1	1	0

Charge I = Nr. 37627

Charge II = Nr. 37629

Charge III = Nr. 376T1

Tab. 24: Vergleich der Titerstufen zwischen einzelnen Chargen innerhalb der gleichen Reagentien.

	Behring Charge I	Behring Charge II	Behring Charge III
1:20	10	10	10
1:40	10	5	1
1:80	6	5	9
1:160	3	2	2
1:320	2	1	2
1:640	1	1	1
1:1280	1	1	1
1:2560	0	1	0

Charge I = Nr. 22

Charge II = Nr. 25

Charge III = Nr. 28962

Tab. 25: Vergleich der Titerstufen zwischen einzelnen Chargen innerhalb der gleichen Reagentien.

	Molter Charge I	Molter Charge II	Molter Charge III
1:20	5	10	0
1:40	5	10	0
1:80	5	7	0
1:160	5	4	0
1:320	4	2	0
1:640	4	1	0
1:1280	4	1	0
1:2560	4	0	0

Molter Charge I positiv bis ∞ (mit negativem Kontrollserum negativ).

Charge I = Nr. 2035

Charge II = Nr. 2036

Charge III = Nr. 2039

Z u s a m m e n f a s s u n g

In dieser Arbeit wurde an Seren von 50 gesunden Personen untersucht, wie hoch die falsch positiven Ergebnisse im Latex-Tropfentest unter Verwendung von drei verschiedenen im Handel stehenden Reagentien sind. In einer weiteren Versuchsreihe wurden an Hand des Latex-Tropfentestes und von Titerbestimmungen die Reagentien der Firmen Hyland, Behring und Molter mit einander verglichen, indem 40 Seren von Patienten, die im Sinne der Richtlinien der American Rheumatism Association an einer primär chronischen Polyarthrititis erkrankt waren, und die mit Hyland-Reagens positiv waren, mit jedem dieser Reagentien untersucht wurden. In einer dritten Versuchsreihe wurden die gleichen Untersuchungen wie in der zweiten Versuchsreihe angestellt, jedoch diesmal unter Verwendung der Euglobulinfraktion, die nach zwei verschiedenen Fraktionierungsmethoden gewonnen wurde. Schließlich wurde an 10 Seren von Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis untersucht, ob die Chargen der drei Firmenreagentien untereinander gleichwertig sind. Hierbei wurden im Latex-Tropfentest und mit Titerbestimmungen je drei Chargen der verschiedenen Firmenreagentien untersucht.

Aus diesen Untersuchungen ergab sich, daß das Latex-RF-Reagens der Behring-Werke die höchste Trefferquote bei gleichzeitig niedrigster Fehlerquote besitzt. Das Latex-Reagens der Hyland-Laboratories scheint zu Titerbestimmungen am besten geeignet zu sein. Das Latex-Reagens der Firma Molter scheint nach den Ergebnissen dieser Arbeit die unzuverlässigsten Aussagen zu liefern, da die Chargen des Molter-Reagens untereinander die größten Abweichungen aufwiesen.

Literaturverzeichnis

- 1) Seifert, H.: Zschr. inn. Med. 16, 1066 (1961)
- 2) Mathies, H.: Med. Klin. 2028 (1960)
- 3) Miehle, K.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. S. 368 (1959)
- 4) Epstein, W.V., E.P. Engleman und M. Ross: Ann. rheum. Dis. 16, 448 (1957)
- 5) Kleine, N., W. Müller und M. Matthes: Z. Rheumaforsch. 17, 206 (1956)
- 6) Epstein, W. und C. Ragan: Amer. J. Med. 20, 487 (1956)
- 7) Dean, H.R.: Proc. Roy. 84B, 416 (1912)
- 8) Meyer, K.Z.: Immun. Forsch. 34, 229 (1922)
- 9) Waaler, E.: Acta path. microbiol. scand. 17, 172 (1940)
- 10) Rose, H.M., C. Ragan, E. Pearce and M.O. Lipman: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 68, 1 (1948)
- 11) Christ, P.: Klin. Wschr. 39, 1097 (1961)
- 12) Köhler, W.: Die Serologie des Rheumatismus und der Streptokokkeninfektionen. 2. Aufl. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1959
- 13) Heller, G., A.S. Jacobson and M.H. Kolodny: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 72, 316 (1949)
- 14) Ball, J.: Lancet 1950, II, 520
- 15) Svartz, N.: Acta med. scand. (Suppl. 259) 140, 18 (1951)
- 16) Heller, G., A.S. Jacobson, M.H. Kolodny and R.L. Schuman: J. Immunol. 69, 27 (1952)
- 17) Svartz, N. and K. Schlossmann: Acta med. scand. 149, 83 (1954)
- 18) Ziff, M., P. Brown, J. Lospalluto, J. Badin and C. Mc Ewen: Amer. J. Med. 20, 500 (1956)
- 19) Craig, H.W., G.P. Kerby and E.L. Persons: J. Lab. clin. Med. 41, 635 (1957)
- 20) Müller, W., E. Schupp: Z. Rheumaforsch. 18, 97 (1959)
- 21) Hall, A.: The Medical Clinics of North America 45, 1181 (1961)
- 22) Badin, J. et H. Levesque: Rev. Rhum. 28, 101 (1961)
- 23) Coggeshall, H.C.: The sedimentation rate S. 106; Laboratory findings in rheumatoid arthritis S. 224. In arthritis and allied conditions, edit. by J.L. Hollander, Philadelphia: Lea and Febiger 1960
- 24) Waller, M.V. and J.H. Vaughan: Proc. Soc. Exp. Biol (N.Y.) 92, 198 (1956)

- 25) Grubb, R. and A.B. Laurell: Acta path. microbiol. scand. 39, 390 (1956)
- 26) Jacobson, A.S., W.H. Kammerer, J. Wolf, W.V. Epstein and G. Heller: Amer. J. Med. 20, 490 (1956)
- 27) Schmidt, H.: Fortschritte der Serologie, 2. Aufl. Darmstadt Verlag Steinkopf 1955
- 28) Vaughan, J.H.: The study of the rheumatoid factor S. 571 In: Arthritis and allied conditions, edit. by. J.L. Hollander Philadelphia Lea and Febiger 1960
- 29) Kleine, N., W. Müller und M. Matthes: Z. Rheumaforsch. 17, 206 (1958)
- 30) Miehle, K. und Schimanski, J.: S. 368, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. München, Verlag J.F. Bergmann 1959
- 31) Deicher, H. und T. Behrend: Z. Rheumaforsch. 20, 119 (1961)
- 32) Singer, J.M. and C.M. Plotz: Amer. J. Med. 21, 888 (1956)
- 33) Rantz, L.A., E. Randall and D. Kettner: Arthr. Rheumat. 2, 104 (1959)
- 34) Brine, K.L., R.J. Wedgwood and W.S. Clark: Arthr. Rheumat. 1, 230 (1958)
- 35) Singer, J.M. und C.M. Plotz: Arthr. Rheumat. 1, 142 (1958)
- 36) Singer, J.M. und C.M. Plotz: J. Amer. Med. Ass. 168, 2, 180 (1958)
- 37) Rheins, M.S., F.W. McCoy, R.G. Burell und E.V. Buehler: J. Labor. Clin. Med. 50, 113 (1957)
- 38) Tanner, M. and M. Ziff: Arthr. Rheumat. 1, 376 (1958)
- 39) Bozicevich, J., J.J. Bunim, J. Freund und S.B. Ward: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 180 (1958)
- 40) Heller, G., A.S. Jacobson, M.H. Kolodny und W.H. Kammerer: J. Immunol. 72, 66 (1954)
- 41) Thomas, J.W., H.S. Robinson, J.P. Gofton, M. Stuckey und R. Lamont-Havers: Canad. Med. Assoc. J. 76, 621 (1957)
- 42) Egghart, F., G. Wiedermann und H. Braunsteiner: Wien Z. inn. Med. 38, 346 (1957)
- 43) Miehle, K. und Puttnins, T.: Z. Rheumaforsch. 18, 372 (1959)
- 44) Schoen, R.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1959, S. 54
- 45) Rothermich, N.O. und V.K. Philip: J. Amer. Med. Assoc. 164, 1099 (1957)

- 46) Schierz, G.: Mü. med. Wschr. 103, 268 (1961)
- 47) Fellmann, N. und Enderlin, M.: D.M.W. 86, 1956 (1961)
- 48) Steffen, C., Rosak, M. und Tatzreither, H.: Schw. med. Wschr. 91, 178 (1961)
- 49) Christoffel, P. und Hannak, S.: Med. Welt Nr. 13, 707 (1962)
- 50) Heuberger, W.: Z. Rheumaforsch. 19, 116 (1960)
- 51) Harter, F.: Z. Rheumaforsch. 18, 150 (1959)
- 52) Lane, J. und Decker, J.: J. Amer. Med. Assoc. 173, 982 (1960)
- 53) Houli, J. und W. Schaffel: X. Rheumatologenkongress Rom 1961
- 54) Mathies, H.: VII International Congress of Internal Medicine 1962, Georg Thieme Verlag Stuttgart S. 312
- 55) Müller, W. und E. Schupp: Z. Rheumaforsch. 18, 372 (1959)
- 56) Gofton, J.P., J.W. Thomas und H.S. Robinson: Canad. Med. Assoc. J. 77, 1098 (1957)
- 57) Dresner, E. und P. Trombly: New Engl. J. Med. 261, 981 (1959)
- 58) Zicha: zit. bei Whillans, D. und A. Fischman: Ann. Rheum. Dis. 17 (1948)
- 59) Vaughn, P.P., Broome, B.L. und D.S. Howell: Bull. Rheum. Dis. 2, 179 (1959)
- 60) Feldmann, H.A., T.W. Mou and H. Wadsworth: Arch. intern. Med. 101, 425 (1958)
- 61) Mathies, H. und S. Fürnrohr: Klin. Wschr. 40, 740 (1962)

Lebenslauf

Am 12.11.1934 wurde ich in Heidelberg als Tochter des Diplom-Landwirtes Dr. Leopold Schilling und seiner Ehefrau Else, geb. Schmid geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Ziegelhausen bei Heidelberg trat ich in das private Mädchen-Gymnasium St. Raphael in Heidelberg ein und bestand dort nach 9 Jahren die Reifeprüfung im Jahre 1955.

Im Sommer-Semester 1955 immatrikulierte ich mich an der Universität Heidelberg für die Medizinische Fakultät. Ich studierte während der 5 vorklinischen Semester in Heidelberg. Im Juli 1957 bestand ich dort die Ärztliche Vorprüfung.

Nach dem Physikum wechselte ich an die Universität München über und studierte dort während der 6 klinischen Semester. Am 5.12.1960 beendete ich mein Studium an der Universität München mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Während meiner anschließenden Medizinalassistentenzeit war ich von April 1961 bis September 1961 an der Abteilung für Hautkrankheiten des Städt. Krankenhauses München-Schwabing, von September 1961 bis Ende Februar 1962 auf der Chirurg. Abteilung des Rot-Kreuz-Krankenhauses II in München. Während meiner internen Tätigkeit als Medizinalassistentin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München von März 1962 bis August 1962 arbeitete ich dort gleichzeitig an den Versuchen zu meiner Doktorarbeit. Danach war ich von August bis Dezember 1962 am Kinderkrankenhaus München-Schwabing als Medizinalassistentin beschäftigt. Von Dezember 1962 bis Mitte April 1963 leistete ich meine Pflichtzeit für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der privaten Frauenklinik Dr. v. Weidenbach in München ab.

Vom 1.6.1963 bis Ende September 1963 war ich an der III. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing tätig. Seit 30. Juni besitze ich die Approbation als Ärztin durch das bayerische Staatsministerium des Inneren. Aus familiären Gründen bin ich z. Zt. nicht berufstätig.

Seit Dezember 1961 bin ich mit dem Studienassessor Kurt Achatz verheiratet.

Herrn Professor Dr. med. W. Seitz bin ich für die Überlassung des Themas sehr dankbar.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. H. Mathies für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit aussprechen.



